

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532172

(P2004-532172A)

(43) 公表日 平成16年10月21日(2004.10.21)

(51) Int. Cl. 7		F I	テーマコード (参考)		
CO 1 B	25/45	CO 1 B	25/45	D	4 C 0 5 9
A 6 1 C	8/00	A 6 1 C	8/00	Z	4 C 0 8 1
A 6 1 F	2/28	A 6 1 F	2/28		4 C 0 8 3
A 6 1 K	7/16	A 6 1 K	7/16		4 C 0 9 7
A 6 1 L	27/00	A 6 1 L	27/00	F	
		審査請求	未請求	予備審査請求	有 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-569161 (P2002-569161)	(71) 出願人	500209516
(86) (22) 出願日	平成14年3月5日 (2002.3.5)		ルトガーズ、ザ ステイト ユニバーシテ
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月8日 (2003.9.8)		イ
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/006605		RUTGERS, THE STATE U
(87) 国際公開番号	W02002/069986		NIVERSITY
(87) 国際公開日	平成14年9月12日 (2002.9.12)		アメリカ合衆国 08903 ニュージャ
(31) 優先権主張番号	09/800,127		ージー州 ニュー ブランズウィック サ
(32) 優先日	平成13年3月6日 (2001.3.6)		マセット ストリート オールド クイ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ーンズ
		(71) 出願人	503325941
			エチコン、インコーポレイテッド
			ETHICON, INC.
			アメリカ合衆国 08876 ニュージャ
			ージー州 サマービル ルート 22 ウ
			エスト ビーオーボックス 151
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マグネシウム置換ハイドロキシアパタイト

(57) 【要約】

約 2 . 0 ~ 2 9 重量%のマグネシウムを含み、かつマグネシウム量の少なくとも 7 5 重量%はハイドロキシアパタイト格子構造内のカルシウムイオンと置換されている、安定で、かつ純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 2. 0 ～ 2 9 重量 % のマグネシウムを含み、かつマグネシウム量の少なくとも 7 5 重量 % はハイドロキシアパタイト格子構造内のカルシウムイオンと置換されている、安定で、かつ純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト。

【請求項 2】

約 3. 5 ～ 2 8. 4 重量 % のマグネシウムを含む、請求項 1 に記載の純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト。

【請求項 3】

約 5 ～ 2 5 重量 % のマグネシウムを含む、請求項 2 に記載の純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト。 10

【請求項 4】

実質的にマグネシウム量の全てがハイドロキシアパタイト格子構造のカルシウムイオンと置換されている、請求項 1 に記載の純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト。

【請求項 5】

約 5 n m ～ 1 0 0 ミクロン (μ m) の粒径を有する結晶凝集体を含む、請求項 1 に記載の純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト。

【請求項 6】

カルシウムイオン源、マグネシウムイオン源、リン酸イオン源、および水酸イオン源のうち、水溶性を有する少なくとも一つのイオン源を、前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトが形成されるまで、水性の反応媒体中で機械化学的に反応させることを含む、純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイトの製造方法。 20

【請求項 7】

前記イオン源は、所定のマグネシウム置換レベルを提供するために、化学量論的に選択される請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記水性の反応媒体から、前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを分離する工程をさらに含む請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを水で洗浄する工程をさらに含む、請求項 8 に記載の方法。 30

【請求項 10】

前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを乾燥させる工程をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを水で洗浄する前に、前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトをクエン酸アンモニウム水溶液で洗浄する工程をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

少なくとも一つのイオン源は水に不溶である、請求項 6 に記載の方法。 40

【請求項 13】

前記カルシウムイオン源および前記マグネシウムイオン源のいずれか一方が水に不溶である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記リン酸イオン源は水溶性である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 15】

前記マグネシウムイオン源は、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ハロゲン化マグネシウム、酸化マグネシウム、窒化マグネシウム、およびリン酸マグネシウムのうちから選択される請求項 6 に記載の方法。 50

【請求項 1 6】

前記マグネシウムイオン源は、水酸化マグネシウムである請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記カルシウムイオン源は、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、ハロゲン化カルシウム、酸化カルシウム、窒化カルシウム、およびリン酸カルシウムのうちから選択される請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記カルシウムイオン源は、水酸化カルシウムである請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記リン酸イオン源は、リン酸アンモニウム、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、およびリン酸ナトリウムのうちから選択される請求項 6 に記載の方法。 10

【請求項 2 0】

前記リン酸イオン源は、リン酸水素ニアンモニウムである請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを含む、クロマトグラフィーカラムまたはガスセンサの内部に使用される充填剤、または触媒保持体。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを含む、生体適合性を有する硬組織インプラント。

【請求項 2 3】

前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトによって被覆された金属インプラントまたはポリマーインプラントを含む、請求項 2 2 に記載の生体適合性を有する硬組織インプラント 20

【請求項 2 4】

ポリマー複合材料を含む、請求項 2 2 に記載の生体適合性を有する硬組織インプラント。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを含む、ヒトまたは獣類の組織内に直接埋入される顆粒状充填剤。

【請求項 2 6】

歯のう蝕部に充填される金属複合材料またはポリマー複合材料を含む、請求項 2 5 に記載の顆粒状充填剤。 30

【請求項 2 7】

請求項 1 に記載のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを含む、植物成長基材。

【請求項 2 8】

請求項 1 に記載のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを含む、歯磨き剤組成物。

【請求項 2 9】

マグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト格子構造内のマグネシウム量を、同格子構造のカルシウム量および格子構造内に含まれないマグネシウム量に対して増加させる方法であって、該方法は、前記マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトをクエン酸アンモニウム水溶液で洗浄する工程を含む方法。 40

【請求項 3 0】

請求項 1 に記載のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトを含む、蛍光体用途のための母体材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ハイドロキシアパタイト格子構造内に未到達レベルのマグネシウムを組み込む、結晶ハイドロキシアパタイトのマグネシウム置換方法に関する。本発明はまた、本方法により得られる、純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイトにも関する。

【背景技術】

【0002】

ハイドロキシアパタイト (HAp、化学式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) は、その卓越した生体適合性および生体活性により、過去30年間インプラント材料として研究者達の注目を集めてきた。HApは、医療分野においてインプラント作製材料として広範囲に使用されている。高密度かつ多孔質のバイオセラミックスを作製するためには、通常、材料の選択が重要な問題となる。ハイドロキシアパタイトの通常の用途としては、複合材料の生体適合性を有する相補強材 (phase-reinforcement)、金属インプラントの被膜、ヒト組織内に直接埋入される顆粒状充填剤等がある。また、例えばカラムクロマトグラフィー、ガスセンサ、および触媒の充填剤／保持材、レーザーホスト材料、ならびに植物成長基材等の医療外の用途についても広範囲に研究されている。生体活性、生体適合性、溶解性、および吸着性を含むHApの全特徴は、HAp格子構造内の Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 、および OH^- と置換するイオンを定性的かつ定量的に制御することによって、幅広い調整が可能である。

【0003】

マグネシウムは、HAp格子構造内のカルシウムのカチオン置換基の一つとして知られている。マグネシウムで置換されたHAp (以下、マグネシウム置換HApと称する) は、単純な化学式にて表すことができる。

【0004】



式中、 $x/10$ は、カルシウムイオンと置換したマグネシウムイオンを原子百分率で表すものである。

【0005】

マグネシウムは、生体アパタイト内のカルシウムの優位な置換基の一つでもある。エナメル質、象牙質、および骨は、各々、0.44重量%、1.23重量%、および0.72重量%のマグネシウムを含む。従って、マグネシウム置換HAp材料 (Mg-HAp) は、硬組織に匹敵し得る卓越した生体適合性および特性を有するものと予想される。例えば米国特許第6,027,742号および国際出願公開公報第00/03747号には、各々、Mg-HApの骨代替品としての、および歯科用途への使用が開示されている。

【0006】

HAp中のMgの濃度が上昇すると、Mg-HApの特性に以下の影響がある。(a) 段階的な結晶度の低下、(b) HPO_4 組み込み量の増加、(c) 溶解度の上昇。マグネシウムは、硬組織のミネラル化に密接な関連を有し、ミネラル代謝に間接的に影響を与える。マグネシウムは骨芽細胞の増殖を直接刺激し、その効力はインシュリン (骨芽細胞の成長因子として知られる) と同等であると考えられている。従って、HAp格子構造のMg置換を制御することによって、HApの物理化学的特性を調整すると共に、生体適合性および生体活性を調整することが可能となる。

【0007】

人工HAp中のマグネシウムの最適量は、その用途に応じて変動し得るために、合成工程の制御によってHAp中のマグネシウム量を可能な限り幅広く正確に制御し得ることが、主たる重要点である。Mg-HAp粉末は、沈殿および加水分解法によって、0.3重量%を上限としてカルシウムをマグネシウムと置換させて生成される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ビギ (Bigi) らを著者とする J. Inorg. Biochem. 49, 69~78 ページ (1993年) に、約30原子百分率 (約7.5重量%) までのマグネシウムを含む結晶Mg-HAp粉末の、120℃の水熱条件下における合成が開示されている。マグネシウム置換がこれ以上のレベルになると、生成物は完全に非晶質になることが報告されている。最大で、7原子百分率 (約1.7重量%) のマグネシウムイオンが、HAp格子構

造内のカルシウムイオンと置換可能であることが報告されている。

【 0 0 0 9 】

マグネシウム量がより多く、かつ H A p 格子構造内のマグネシウム置換率がより高い結晶 M g - H A p 粉末が必要とされ、また同結晶 M g - H A p の単純で安価な合成法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

この必要性は本発明により解消される。未到達レベルのマグネシウムを有するのみでなく、H A p 格子構造内に現在まで不可能と信じられていたマグネシウムの組み込みレベルを有するマグネシウム置換 H A p を、ハイブリッドな機械化学的水熱合成技術を使用して生 10 成し得ることが見出された。

【 0 0 1 1 】

機械化学的な粉末合成法とは、圧力による表面結合種の振動を利用して固体間の熱力学的反応および機械的反応を高める、固体状態での合成方法である。圧力は、室温にて低エネルギーのボールミルや高エネルギーの攪拌ミルなどの様々なミル装置により適用され得る。セラミック粉を機械化学的に合成する主な利点としては、その単純性および低コスト性である。従って、今までにこの技術を使用して、例えば C a S i O₃、P b T i O₃、および 0.9 P b (M g_{1/3} N b_{2/3}) O₃ - 0.1 P b T i O₃ 等の様々な化合物が生成されている。機械化学的合成法は固体状態での反応のみに関連するため、系において水溶液の存在を利用する機械化学的水熱合成法（時々、「湿式」機械化学的と称される） 20 とは明確に区別される。水溶液は、溶解、拡散、吸着、反応速度、および結晶化（核生成および成長）を促進することにより、機械化学的反応に積極的に関与し得る。スラリーを機械化学的に活性化させると、摩擦効果と気泡（スラリー中に存在する場合）の断熱加熱とによって高温（450～700℃迄）および高圧の局所帯が生じ得るが、全体の温度は室温に近い。

【 0 0 1 2 】

従って、機械化学的水熱技術は、水熱工程と機械化学的工程との共通部分に位置する。機械化学的水熱工程の経路は、水熱工程に匹敵する量の H A p 粉末を製造するが、水熱工程で一般的な温度の 90～200℃に比較すると、より低い温度、即ち室温を必要とする。室温における機械化学的水熱工程の最大の利点は、圧力容器が必要ないことと、反応混合 30 物を加熱する必要がないことであろう。従って、この反応は、粉碎槽または攪拌槽における反応工程として行われる。

【 0 0 1 3 】

従って、本発明の態様によれば、約 2.0～2.9 重量%のマグネシウムを含み、かつマグネシウム量の少なくとも 75 重量%はハイドロキシアパタイト格子構造内のカルシウムイオンと置換されている、安定で、かつ純粋な相を備えたマグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイトを提供する。本発明の M g - H A p は、結晶凝集体（c r y s t a l a g g l o m e r a t e s）を形成している。従って、本発明は、約 5 m m ～ 1 0 0 ミクロン（μ m）の粒径を有する本発明の M g - H A p 粒子も含む。

【 0 0 1 4 】

高いマグネシウム量、および H A p 格子構造内における高いマグネシウム置換率は、機械化学的工程段階と水熱工程段階とを組み合わせることに起因する。従って、本発明の別の態様によれば、M g - H A p を生成する方法を提供し、この方法は、所定レベルのマグネシウム置換が行われるように選択された化学量論比を有する、カルシウムイオン源、マグネシウムイオン源、リン酸イオン源、および水酸イオン源のうち、水溶性を有する少なくとも一つのイオン源を、マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトが形成されるまで、水性の反応媒体中で機械化学的に反応させることを含む。一つの原料が複数のイオン源としての役割をし得る。例えば、水酸化マグネシウムは、マグネシウムイオンおよび水酸イオンの双方のイオン源として用いることができ、あるいはリン酸水素カルシウムはカルシウムイオンおよびリン酸イオンの双方のイオン源として用いられ得る。 40 50

【0015】

リン酸イオン源としては、水溶性の非常に高いリン酸水素ニアンモニウムが好ましい。水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウムは、これら二つのカチオン源として好ましい。水酸化マグネシウムを用いて、マグネシウム置換レベルがより高い場合に、未反応の水酸化マグネシウムを除去する必要がある、未反応の水酸化マグネシウムが優先的に溶解するように、クエン酸アンモニウム水溶液内にてMg-HApを洗浄することが好ましい。

【0016】

クエン酸アンモニウム洗浄工程は、ハイドロキシアパタイト格子に組み込まれたマグネシウムのレベルを、マグネシウムの総量に対して、かつ格子内のカルシウムに対して上昇させる新規な手法である。従って、本発明の別の態様によれば、マグネシウム置換結晶ハイドロキシアパタイト格子構造内のマグネシウム量を、格子構造のカルシウム量に対して、および格子構造内にないマグネシウム量に対して上昇させる方法を提供する。この方法において、マグネシウム置換ハイドロキシアパタイトは、クエン酸アンモニウム溶液で洗浄される。

【0017】

本発明のMg-HAgは、従来のHApセラミックスよりも生体アパタイトに相当類似している。従って、本発明の別の態様によれば、本発明のMg-HApを含む生体適合性を有する硬組織インプラントを提供する。例えば、本発明のMg-HApによって被覆された金属またはポリマーの硬組織インプラント、および金属またはポリマーのMg-HAp複合材料から形成されたインプラントも形成し得る。本発明は、本発明のMg-HApを含んだ、ヒトまたは獣類の組織内に直接埋入される顆粒状充填剤も含み、また本発明のMg-HApを含んだねり歯磨き等の歯磨き剤、歯のう蝕部に充填される金属またはポリマーの複合材料、および骨セメントも含む。

【0018】

本発明のMg-HApは化学量論量を容易に制御できるため、クロマトグラフィーカラムおよびガスセンサの充填剤として、および触媒保持体または植物成長基材(plant growth substrate)として好適に使用される。化学量論量を最適化することによって、各最終用途に必要な最終特性を提供することが可能である。

【0019】

従って、本発明の別の態様によれば、本発明のMg-HApを含んだ、クロマトグラフィーカラムまたはガスセンサの内部に使用される充填剤、もしくは触媒保持体が提供される。本発明は、本発明のMg-HApを含んだ蛍光体用途のための母体材料も提供し、また本発明のMg-HApを含んだ植物成長基材も提供する。

【0020】

従って、本発明は、原料におけるカルシウムイオン対マグネシウムイオンの比を変えることによって、HAp内のマグネシウム置換レベルを制御して、最終生産物を特定の最終用途に適合させ得る手段を提供する。本発明の前述および他の目的、特徴、ならびに利点は、以下の好ましい実施態様の詳細な説明からより容易に明確となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

本発明のマグネシウム置換ハイドロキシアパタイトは、機械化学的工程と水熱工程との組み合わせにより生成され得る。マグネシウムイオン源、カルシウムイオン源、リン酸イオン源、および水酸イオン源を、水性の反応媒体中で機械化学的に反応させる。少なくとも一つのイオン源が水溶性である。

【0022】

本発明の趣旨において、「水溶性」のイオン源とは、水に対する溶解度が少なくとも約2.0 g/Lの物質として定義される。溶解度は、約20 g/Lより大きいことが好ましい。

【0023】

マグネシウムイオン源の例には、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、酢酸マグネシ

ウム、ハロゲン化マグネシウム、酸化マグネシウム、窒化マグネシウム、リン酸マグネシウム等がある。水酸化マグネシウムが好ましい。同様に、カルシウムイオン源の例には、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、ハロゲン化カルシウム、酸化カルシウム、窒化カルシウム、リン酸カルシウム等がある。水酸化カルシウムが好ましい。

【0024】

リン酸イオン源の例には、リン酸アンモニウム、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、例えばリン酸カリウムやリン酸ナトリウムのような一族のリン酸等がある。水溶性のリン酸イオン源が好ましく、リン酸水素二アンモニウムが特に好ましい。

【0025】

水酸イオン源には、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物を含む化合物、およびアンモニア、酸化カルシウム、酸化マグネシウム等の水溶液中で水酸イオンを生成する化合物がある。

【0026】

最終的用途に応じて、ハイドロキシアパタイト格子構造を破壊しない質と量を有する他のイオン源も含み得る。従って、例えばナトリウム、リチウム、バリウム、ストロンチウム、亜鉛、カドミウム、鉛、バナジウム、ケイ素、ゲルマニウム、鉄、ヒ素、マンガン、アルミニウム、希土類元素、コバルト、銀、クロム、アンチモン等のカチオンの一つ以上か、または例えば炭酸塩、ハロゲン化物、酸素、イオウ等のアニオンの一つ以上をMg-HAp格子構造内に約25重量%まで導入するため、イオンに応じた原料の量が使用され得る。適切な追加のイオン源および同イオン源の適量は、必要以上の実験をすることなく当業者により容易に決定される。

【0027】

少なくとも一つのイオン源が水に不溶であるか、または反応の結果、不溶性のアパタイト相の前駆物質を形成することが好ましい。この工程は、基材媒体に対して水熱処理工程を行うのと同時に、機械化学的力を適用する。

【0028】

化学量論量のイオン源が使用される。イオン源の化学量論量は、個別のHAp格子構造に所望の比を提供するよう選択され、特にマグネシウムに対するカルシウムの所望の比と、リンに対するカルシウム位置を占めるカチオンの所望の比を提供するよう選択される。水性の反応媒体中に水溶性のイオン源が溶解されて、水に不溶のイオン源のスラリーが形成される。好ましい水性の媒体としては、本質的に純粋な蒸留水があり、同蒸留水は脱イオン化および／または脱ミネラル化されていることがより好ましい。水性の反応媒体には、イオン源を、全部で約40重量%まで加えることが可能であり、反応温度は、Mg-HApが形成されるまで約8～35℃に維持され、約25～35℃に維持されることが好ましい。ミリング摩擦により十分な熱が供給されるので、外部熱源は必要ない。その代わりに、スラリーの分子活性化によって局所帯に高温(450～700℃まで)が発生し得、それに応じて摩擦および気泡の断熱加熱による圧力が生じ得るため、外部冷却装置が必要であり得る。

【0029】

水性のスラリー／水溶液を攪拌して、一般的には、水溶性のイオン源を含んだ水性の反応媒体中にスラリーとして浮遊する、水に不溶なイオン源またはアパタイト前駆物質に物理的な力を加えることによって、イオン源を機械化学的に反応させる。好ましい機械化学的反応工程は、水溶性のイオン源が溶解した水性の反応媒体を加熱すると同時に、水に不溶なイオン源の粒子を好ましくはミリング(milling)または摩砕することによって、イオン源のスラリー粒子を粉砕する。好ましい方法は、スラリー粒子がミリングまたは摩砕されている間に、水性の反応媒体／スラリーを摩擦的に加熱して、機械化学的工程段階と水熱工程段階とを同時に行うことである。

【0030】

マルチリング型媒体ミルが好ましい。摩砕のメカニズムは、中心シャフトに対照的に連結された複数のステンレス鋼製のサブシャフト(ジルコニア添加アルミナでスリーブライン

された)を駆動する、中心部の回転ステンレス鋼シャフトからなる。各サブシャフトは、複数の積み重ねられたジルコニアリングを備え、同ジルコニアリングは各サブシャフトの周囲を同心円的に回転する。中心シャフトが回転しているとき、サブシャフト上のジルコニアリングは遠心力により径方向外側へ動き、セラミックラインされたミル容器の内側壁に力を付与する。その結果、回転しているリングとライナー壁との間に位置する固体のスラリー粒子が粉碎される。

【 0 0 3 1 】

粉碎段階は、800～1500 r. p. m. (マルチリング媒体ミルにおいて)の回転速度にて、またはスラリーの固体含有率が高い場合はより速い速度にて、少なくとも1時間、好ましくは約1～10時間行う。その間、水性スラリーの温度は約25～35℃に維持される。その後、固相を回収して、蒸留水で好ましくは繰り返し洗浄する。その後、好ましくは最初に材料を遠心分離して、約40～200℃の炉内で乾燥させて、固相を再び単離して、余分な水分を除去する。余分な水分を除去するために、凍結乾燥法を使用してもよい。所望であれば、粉末の粒径を小さくするために乾燥摩砕を行ってもよい。

【 0 0 3 2 】

本発明の方法は、水性の反応媒体中で、穏やかな温度にて、環境に害のないイオン源を有効に使用する。従って、先行技術の焼成工程における高温が回避される。

全イオン源が水溶性である場合は、最初に溶液相反応を行い、次いで加熱により水相を除去して、水溶液中でミルにより摩砕された粉末材料を回収した後、同粉末を乾燥させて、機械化学的反応を完了させる。しかしながら、少なくとも一つのイオン源が水に不溶で、スラリーベースの反応が好ましい。あるいは、不溶性のアパタイト前駆物質を形成する二つの水溶性材料を用いてもよく、その後アパタイト前駆物質は水溶液中でミルにより摩砕され、その後乾燥されて、機械化学反応が完了する。当業者は、本発明のMg-HApは、特定の環境下において乾燥ミルのみを使用して製造され得ることを理解するであろう。

【 0 0 3 3 】

水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム等の水に不溶なマグネシウムイオン源を使用して、マグネシウム置換レベルをより高くする場合、Mg-HApを選択的に洗浄して除去すべき、一定量の未反応のマグネシウムイオン源が残留するであろう。特に好ましい実施態様において、Mg-HApは、未反応のマグネシウムイオンが優先的に溶解するであろうクエン酸アンモニウム水溶液で洗浄される。この洗浄工程の後、浄化されたMg-HApを、蒸留水で好ましくは繰り返し洗浄した後に乾燥させる。

【 0 0 3 4 】

好ましい工程において、Mg-HAp粉末は、水酸化カルシウムと水酸化マグネシウムとの混合物を水中に浮遊させた後、水溶性のリン酸水素ニアンモニウム粉末の化学量論量を加えることによって生成される。その後、スラリーをマルチリング媒体ミル内に位置させた後、摩砕することによって、機械化学的水熱合成を行う。その結果得られた粉末を水洗して水溶性の塩を除去するが、マグネシウム置換レベルがより高い場合は、最初にクエン酸ニアンモニウム水溶液洗浄工程を行う。水洗後、Mg-HApを乾燥させる。

【 0 0 3 5 】

本発明の方法は、ハイドロキシアパタイト格子構造内のカルシウムイオンがマグネシウム量の少なくとも75重量%により置換された、結晶Mg-HAp粉末を提供する。必要以上の努力をすることなく、基本的にマグネシウム量の全部がハイドロキシアパタイト格子構造内のカルシウムイオンと置換されている結晶Mg-HApを容易に得ることができる。従って、当業者は本明細書の教授によって、約80～98重量%の置換レベルを容易に得ることができる。

【 0 0 3 6 】

結晶Mg-HApは、約2.0～29重量%のマグネシウム量を有し、約3.5～28.4重量%の置換レベルを有することが好ましい。置換レベルは、約5～25重量%がより好ましく、少なくとも10重量%が最も好ましい。本発明の結晶Mg-HApは、粒径が約5nm～約100ミクロン(μm)の範囲に渡る、互いに近接する粒子を備えた結晶凝

集体を形成する。

【 0 0 3 7 】

本発明の結晶 $Mg-HAp$ は、ヒトまたは他のほ乳類の硬組織内に直接埋入される顆粒状充填剤、および骨インプラント材として使用される詰め物の作製に有用である。従って、本発明は、本発明の $Mg-HAp$ を含んだ顆粒状充填剤、骨インプラント材、歯の充填剤、骨セメント、および歯磨き剤を含む。これらの製品は、従来の HAp をベースとする製品内の HAp を本発明の $Mg-HAp$ と交換して調合および作製される。詰め物は、金属およびポリマーの $Mg-HAp$ 複合材料から作製され得る。

【 0 0 3 8 】

本発明の $Mg-HAp$ は、ガスセンサおよびクロマトグラフィーカラムの支持体材料内の HAp とも交換され得る。本発明の $Mg-HAp$ は、触媒保持体内、植物成長基材、および蛍光体用途のための母体材料内の HAp および他の支持体基材および母体とも交換され得る。従って、本発明は、本発明の $Mg-HAp$ を含んだクロマトグラフィーカラムおよびガスセンサの充填剤、触媒保持体、植物成長基材、および蛍光体用途の母体材料も含む。

【 0 0 3 9 】

後述する以下の非限定的な実施例は、本発明の特定の態様を示すものである。全ての割合および百分率は他に指示がない限り重量によるものとし、全ての温度は摂氏で表す。 HAp および $Mg-HAp$ の化学式中の化学量論値は、概略値である。

(実施例)

実施例 1 $Ca_8Mg_2(PO_4)_6(OH)_2$ の機械化学的水熱合成。

【 0 0 4 0 】

反応物質として、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、および固体のリン酸水素ニアンモニウム（分析用、アルファエーサ（Alfa Aesar）社〔米国マサチューセッツ州ウォードヒル（Ward Hill）所在〕製）を使用して、 $Mg-HAp$ を合成した。最初に、500 mL ガラス製ビーカー内において、脱イオン水 350 mL 中に水酸化カルシウム 22.170 g および水酸化マグネシウム 4.557 g の粉末混合物が含まれる懸濁液を調製した。続いて、同ビーカー内に、リン酸水素ニアンモニウム粉末 29.410 g をゆっくり加えて、マグネットスターラを使用して約 10 分間定期的に強く攪拌した。最初のスラリー中の $(Ca+Mg)/P$ のモル比は、1.67 であった。全反応物質に吸収された水を熱重量測定法で測定して、目的の化学量論量を維持した。スラリーの pH は、小型 pH 計（ACCUMETTM Model 805 MP、フィッシャーサイエンティフィック（Fisher Scientific）〔米国ペンシルベニア州ピッツバーグ所在〕）に接続されたガラス電極を使用して測定し、緩衝溶液（pH 10.00、フィッシャーサイエンティフィック）に関して校正した結果、約 10.3 であった。スラリーを、ジルコニアライナーおよびジルコニアリング摩砕媒体を搭載した実験室規模のミル（Model MIC-0、奈良機械製作所〔日本国東京都所在〕）内に配置して、機械化学的水熱合成を行った。スラリーの摩砕は大気中で、最初に 1500 rpm の回転速度にて 1 時間、その後 800 rpm にて 4 時間行った。摩砕中の温度は、熱電対を使用して測定し、回転速度が 1500 rpm の時に 33℃、800 rpm の時に 28℃であった。

【 0 0 4 1 】

機械化学的水熱合成後、バーンステッド／サーモライン（Barnstead/Thermolyne）〔米国アイオワ州デュブク（Dubuque）所在〕製のハンドシェーカーマシン（hand shaker machine）Model M37615 を使用して、250 mL の HDPE 瓶内で固体を蒸留水と共に 4 回攪拌して、固相を洗浄した後、4500 rpm で 30 分間遠心分離（Induction Drive Centrifuge, Model J2-21M、ベックマン（Beckman）インストルメント社〔米国カリフォルニア州フルートン（Fullerton）所在〕製）を行った。洗浄した固相を 70℃ の炉内で 24 時間乾燥し（ISOTEMP TM 炉、Model 230 G、フィッシャーサイエンティ

フィック製)、摩砕して粉末にした。

【 0 0 4 2 】

合成した $Mg-HAp$ 粉末は、微量の未反応の水酸化マグネシウムを含んでいた。従って、この $Mg-HAp$ 粉末を 0.2 M のクエン酸アンモニウム水溶液中に懸濁させた。クエン酸アンモニウム水溶液は、200 mL のガラス製のビーカー内において、固体のクエン酸 (試薬用、アルドリッチ (Aldrich) [米国ウィスコンシン州ミルウォーキー所在] 製) 3.843 g を蒸留水 100 mL に溶解させた後、アンモニア水溶液をゆっくり加えて調製した。pH は 8 ~ 10 であった。その後、未反応の水酸化マグネシウムを含む $Mg-HAp$ 1.0 g を、溶液中に懸濁させた。マグネットスターラを使用して 12 時間強く攪拌して、水酸化マグネシウムを溶解させた。その後、前述の蒸留水洗浄、遠心分離、および乾燥の段階を繰り返した。

【 0 0 4 3 】

基本的に未反応の水酸化マグネシウムを含まず、約 10 重量 % のマグネシウム量を有し、かつ基本的にマグネシウム量の全部がハイドロキシアパタイト格子構造内のカルシウムイオンと置換されている、純粋な相を備えた結晶 $Mg-HAp$ が、X 線回折、フーリエ変換赤外分光、熱重量分析、および化学分析にて確認された。

【 0 0 4 4 】

動的光散乱によって、 $Mg-HAp$ の粒径分配は約 130 ~ 2100 nm、比表面積は約 $129\text{ m}^2/\text{g}$ であることが分かり、凝集体であることが示された。走査型電子顕微鏡は、ナノサイズの $Mg-HAp$ 結晶の凝集体を確認した。

実施例 2 $Ca, Mg, (PO_4), (OH)_2$ の機械化学的水熱合成。

【 0 0 4 5 】

反応物質として、 $Ca(OH)_2$ 、 $Mg(OH)_2$ 、および固体の $(NH_4)_2HPO_4$ (分析用、アルファエーサ社 [米国マサチューセッツ州ウードヒル所在] 製) を使用して、 $Mg-HAp$ を合成した。最初に、500 mL ガラス製ビーカー内において、脱イオン水 350 mL 中に $Ca(OH)_2$ 19.150 g および $Mg(OH)_2$ 6.717 g の粉体混合物が含まれる懸濁液を調製した。続いて、同ビーカー内に、 $(NH_4)_2HPO_4$ 粉末 29.028 g をゆっくり加えて、マグネットスターラを使用して約 10 分間一定的に強く攪拌した。最初のスラリー中の $(Ca + Mg)/P$ のモル比は、1.67 であった。全反応物質に吸収された水を熱重量測定法で測定して、目的とする化学量論量を維持した。スラリーの pH は、小型 pH 計 (ACCUMET™ Model 805 MP、フィッシャーサイエンティフィック (Fisher Scientific) [米国ペンシルベニア州ピッツバーグ所在]) に接続されたガラス電極を使用して測定し、緩衝溶液 (pH 10.00、フィッシャーサイエンティフィック) に関して校正した結果、約 10.2 であった。

【 0 0 4 6 】

スラリーを、ジルコニアライナーおよびジルコニアリング摩砕媒体を搭載した実験室規模のミル (Model MIC-0、奈良機械製作所 [日本国東京都所在]) 内に配置して、機械化学的水熱合成を行った。スラリーの摩砕は大気中で、最初に 1500 rpm の回転速度にて 1 時間、その後 800 rpm にて 4 時間行った。摩砕中の温度は熱電対を使用して測定し、回転速度が 1500 rpm の時に 33 °C、800 rpm の時に 28 °C であった。機械化学的水熱合成後、バーンステッド/サーモライン [米国アイオワ州デュブク所在] 製のハンドシェーカマシン Model M37615 を使用して、2 ~ 6 本の 250 mL の HDPE 瓶内で固体を蒸留水と共に 2 ~ 6 回攪拌して、固相を洗浄した後、4500 rpm で 30 分間遠心分離 (Induction Drive Centrifuge, Model J2-21M、ベックマンインストルメント社 [米国カリフォルニア州フラートン所在] 製) を行った。

【 0 0 4 7 】

洗浄した固相を 70 °C の炉内で 24 時間乾燥し (ISOTEMP™ 炉、Model 230 G、フィッシャーサイエンティフィック製)、摩砕して粉末にした。合成した $Mg-H$

A p 粉末は、微量の未反応の $Mg(OH)_2$ を含んでいた。従って、この $Mg-HAp$ 粉末を 0.2 M のクエン酸アンモニウム水溶液中に懸濁させた。クエン酸アンモニウム水溶液は、250 mL のガラス製のビーカー内において、固体のクエン酸（試薬用、アルドリッチ（Aldrich）〔米国ウィスコンシン州ミルウォーキー所在〕製）3.843 g を蒸留水 200 mL に溶解させた後、アンモニア水溶液をゆっくり加えて調製した。pH は 10 であった。その後、未反応の $Mg(OH)_2$ を含む $Mg-HAp$ 1.0 g を、溶液中に懸濁させた。マグネットスターラを使用して 24 時間強く攪拌して、 $Mg(OH)_2$ を溶解させた。同一条件下でこの工程をもう一度繰り返して、 $Mg(OH)_2$ を完全に除去した。

【0048】

特徴：Mg 量：15 重量％、粒径分配：250～4500 nm、比表面積：115 m²/g

10

（比較例）

実施例 1 を、水の代わりに 2-プロパノール（C₃H₇OH、ヒストロジー等級（histological grade）、フィッシャーサイエンティフィック製）を用いて繰り返した。従って、反応条件は、単に機械化学的であった。その外には等価な条件下で、 $Mg-HAp$ の形成は観察されなかった。このことは、少なくとも一つのイオン源が水溶性であり、従って反応物質の一つを溶解させることにより合成反応に積極的に関与する水性の反応媒体を伴う水熱条件が重要であることを強調するものである。

【0049】

このように、本発明は巨大なバッチサイズ内で、高品質の $Mg-HAp$ 粉末の再生産可能な低コストの製造方法を提供する。前述の実施例および好ましい実施対応の説明は、本発明を請求項に定義されるように限定するものではなく、例示として理解されるべきである。容易に理解されるであろうが、上述の特徴の多数の変更および組み合わせが請求項内に述べる本発明から逸脱することなく利用され得る。これらの変更は、本発明の趣旨および範囲から逸脱するものとして見なされず、これら全ての変更は請求項の範囲内に含まれるものとする。

20

WO 02/069986 A1

AZ, CA, CH, CN, CU, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IN, IS,
JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MP, MQ, NZ, OM,
PH, PL, PT, RU, SA, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (AU, GM, KE, LS,
MG, SD, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE,
TH), OAPI patent (BF, BJ, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD,
TG)

— of membership (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
to the Use of Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/069986

PCT/A/S02/06605

1

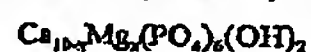
MAGNESIUM-SUBSTITUTED HYDROXYAPATITES

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to methods for magnesium substitution of crystalline hydroxyapatites that provide heretofore unobtained levels of magnesium incorporation into the hydroxyapatite lattice structure. The present invention also relates to phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatites obtained thereby.

Hydroxyapatite (HAp, chemical formula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) has attracted the attention of researchers over the past thirty years as an implant material because of its excellent biocompatibility and bioactivity. HAp has been extensively used in medicine for implant fabrication. It is commonly the material of choice for the fabrication of dense and porous bioceramics. Its general uses include biocompatible phase-reinforcement in composites, coatings on metal implants and granular fill for direct incorporation into human tissue. It has also been extensively investigated for non-medical applications such as a packing material/support for column chromatography, gas sensors and catalysts, as a host material for lasers, and as a plant growth substrate. All properties of HAp, including bioactivity, biocompatibility, solubility and adsorption properties can be tailored within a wide range by controlling qualitatively and quantitatively the ions substituted for Ca^{2+} , PO_4^{3-} and OH^- in the HAp lattice structure.

Magnesium has been known as one of the cationic substitutes for calcium in the HAp lattice structure. Magnesium-substituted HAp can be expressed by the simplified chemical formula:



with $x/10$ representing atom-percent substitution of magnesium ions for calcium ions.

Magnesium is also one of the predominant substitutes for calcium in biological apatites. Enamel, dentin, and bone contain respectively 0.44 wt%, 1.23 wt% and 0.72 wt% magnesium. Accordingly, magnesium-substituted HAp materials (Mg-HAp) are expected to have excellent

WO 02/069936

PCT/US02/06605

2

biocompatibility and properties that can be favorably compared with those of hard tissue. U.S. Patent No. 6,027,742 and WO 00/3747, for example, disclose the use of Mg-HAp as bone substitutes and for dental applications, respectively.

Increasing concentration of MG in HAp has the following effects on its properties: (a) gradual decrease in crystallinity, (b) increase HPO_4 incorporation, and (c) increase in extent of dissolution. Magnesium is closely associated with mineralization of calcified tissues, and indirectly influences mineral metabolism. It has been suggested that magnesium directly stimulates osteoblast proliferation with an effect comparable to that of insulin (a known growth factor for osteoblast). Thus, it becomes possible to tailor the physicochemical properties of HAp, as well as its biocompatibility and bioactivity, by controlling the Mg substitution of the HAp lattice structure.

Because the optimum amounts of magnesium in artificial HAp ceramics can vary with different applications, the capability to control precisely the amounts of magnesium in HAp in the widest possible range by controlling the synthesis procedure is of primary importance. Mg-HAp powders have been prepared by precipitation and hydrolysis methods with the replacement of calcium by magnesium limited to no more than 0.3 wt%.

Bigi et al., *J. Inorg. Biochem.* 42, 69-78 (1993) disclosed the synthesis of crystalline Mg-HAp powders with up to about 30 atom-percent (about 7.5 wt%) of magnesium under hydrothermal conditions at 120°C. Above this level of magnesium substitution the product was reported to be completely amorphous. At most, 7 atom-percent (about 1.7 wt%) of magnesium ions were reported to be capable of substitution for calcium in the HAp lattice structure.

A need exists for crystalline Mg-HAp powders with a higher magnesium content, a higher degree of magnesium-substitution in the HAp lattice structure, as well as a simple and inexpensive synthesis of Mg-HAp.

SUMMARY OF THE INVENTION

This need is met by the present invention. It has now been discovered that hybrid mechanochemical-hydrothermal synthesis techniques may be employed to produce magnesium-substituted HAp with not only heretofore unobtained magnesium levels, but also with levels of magnesium incorporation into the HAp lattice structure that was not believed possible until now.

Mechanochemical powder synthesis is a solid-state synthesis method that takes advantage of the perturbation of surface-bonded species by pressure to enhance thermodynamic and kinetic

WO 02/069986

PCT/US02/06605

3

reactions between solids. Pressure can be applied at room temperature by milling equipment ranging from low-energy ball mills to high-energy stirred mills. The main advantages of the mechanochemical synthesis of ceramic powders are simplicity and low cost. Therefore, a variety of chemical compounds have been already prepared by this technique, for example CaSiO_3 , PbTiO_3 , and $0.9\text{Pb}(\text{Mg}_{10}\text{Nb}_{20})\text{O}_3 \cdot 0.1\text{PbTiO}_3$, etc. Since the mechanochemical synthesis involves only solid-state reactions, it is clearly distinguished from the mechanochemical-hydrothermal synthesis (sometimes called "wet" mechanochemical), which takes advantage of the presence of an aqueous solution in the system. An aqueous solution can actively participate in the mechanochemical reaction by acceleration of dissolution, diffusion, adsorption, reaction rate and crystallization (nucleation and growth). The mechanochemical activation of slurries can generate local zones of high temperatures (up to 450-700°C) and high pressure due to friction effects and adiabatic heating of gas bubbles (if present in the slurry), while the overall temperature is close to the room temperature.

The mechanochemical-hydrothermal technique is thus located at the intersection of hydrothermal and mechanochemical processing. The mechanochemical-hydrothermal route produces comparable amounts of HAp powder as the hydrothermal processing but it requires lower temperature, i.e., room temperature, as compared to typically 90-200°C for the hydrothermal processing. Perhaps the biggest advantage of the room-temperature mechanochemical-hydrothermal processing is that there is no need for a pressure vessel and no need to heat the reaction mixture. The reaction is thus conducted either as a comminuting or stirred tank reaction process.

Therefore, according to one aspect of the present invention, a stable, phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite is provided containing from about 2.0 to about 29 wt% magnesium, wherein at least 75 wt% of the magnesium content is substituted for calcium ions in the hydroxyapatite lattice structure. The Mg-HAp of the present invention forms as crystal agglomerates. The present invention therefore also includes particles of the Mg-HAp of the present invention having a particle size between about 5nm and about 100 microns.

The high magnesium content and high degree of magnesium substitution in the HAp lattice structure is attributable to the combined use of mechanochemical and hydrothermal process steps. Therefore, according to another aspect of the present invention, a method for the preparation of Mg-HAp is provided, which includes the step of mechanochemically reacting in a stoichiometric ratio selected to provide a predetermined level of magnesium substitution, a source of calcium ions, a source of magnesium ions, a source of phosphate ions and a source of hydroxide ions, at least one of

WO 02/06993A6

PC17US02/06605

4

which is soluble in water, in an aqueous reaction medium until Mg-HAp is formed. One material may serve as a multiple ion source. For example, magnesium hydroxide may be employed as a source of both magnesium and hydroxide ions, or calcium hydrogen phosphate may be employed as a source of calcium and phosphate ions.

The preferred source of phosphate ions is diammonium hydrogen phosphate, which is highly water soluble. Hydroxides of calcium and magnesium are preferred sources of these two cations. With magnesium hydroxide, at higher levels of magnesium substitution, unreacted magnesium hydroxide should be removed, preferably by washing the Mg-HAp in ammonium citrate aqueous solution so that the unreacted magnesium hydroxide preferentially dissolves therein.

The ammonium citrate washing step represents a novel approach to increasing the level of hydroxyapatite lattice - incorporated magnesium relative to the total magnesium content, as well as relative to the lattice-incorporated calcium. Therefore, according to another aspect of the present invention, a method is provided for increasing the magnesium content in the lattice structure of magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite relative to the calcium content of the lattice structure and to the non-lattice magnesium content, in which the magnesium-substituted hydroxyapatite is washed with an aqueous ammonium citrate solution.

The Mg-HAp of the present invention more closely resembles biological apatites than conventional HAp ceramics. Therefore, according to another aspect of the present invention there is provided a biocompatible hard tissue implant containing the Mg-HAp of the present invention. For example, metal or polymeric hard tissue implants may be created that are coated with the Mg-HAp of the present invention, as well as implants that are formed from metal or polymeric Mg-HAp composite materials. The present invention also includes a granular fill for direct incorporation into human or animal tissues containing the Mg-HAp of the present invention, as well as dentifrice compositions, such as toothpaste, metal or polymeric composites for filling dental cavities, and bone cements containing the Mg-HAp of the present invention.

The easy to control stoichiometry makes the Mg-HAp of the present invention ideal for use as a packing material for chromatography columns and gas sensors, as well as a support for catalytic materials or a plant growth substrate. Stoichiometric optimization can provide the end use properties needed for each end-use application.

Therefore, accordingly to another aspect of the present invention, there is provided a packing material for use in a chromatography column or gas sensor, or as a support for a catalytic material,

WO 02/069986

PCT/US02/06605

5

containing the Mg-HAp of the present invention. The present invention also provides host materials for luminescent applications containing the Mg-HAp of the present invention, as well as plant growth substrates containing the Mg-HAp of the present invention.

The present invention thus provides a means by which levels of magnesium substitution in HAp may be controlled by changing the ratio of calcium and magnesium ions in the source materials to tailor the end-product to specific end-use applications. The foregoing and other objects, features, and advantages of the present invention are more readily apparent from the detailed description of the preferred embodiments set forth below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The magnesium-substituted hydroxyapatites of the present invention are prepared by a combined mechanochemical-hydrothermal process. A source of magnesium ions, a source of calcium ions, a source of phosphate ions and a source of hydroxide ions are mechanochemically reacted in an aqueous reaction medium. At least one ion source is water-soluble.

For purposes of the present invention, "water-soluble" ion sources are defined as being materials having a solubility in water of at least about 2.0 g/L. A solubility greater than about 20 g/L is preferred.

Examples of magnesium ion sources include magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium acetate, magnesium halides, magnesium oxide, magnesium nitrate, magnesium phosphate, and the like. Magnesium hydroxide is preferred. Similarly, examples of calcium ion sources include calcium hydroxide, calcium carbonate, calcium acetate, calcium halides, calcium oxide, calcium nitrate, calcium phosphate, and the like. Calcium hydroxide is preferred.

Examples of phosphate ion sources include ammonium phosphates, calcium phosphates, magnesium phosphates, Group 1 phosphates such as potassium and sodium phosphates, and the like. A water-soluble phosphate ion source is preferred, with diammonium hydrogen phosphate being particularly preferred.

Hydroxide ion sources include hydroxide-containing compounds such as ammonium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and the like, and compounds that generate hydroxide ion in aqueous solution, such as ammonia, calcium oxide, magnesium oxide, and the like.

WO 02/069986

PCT/US02/06605

6

Depending upon the end-use application, other ion sources may be included as well, of a quality and quantity that do not disrupt the hydroxyapatite lattice structure. Thus, quantities of source materials may be employed that introduce up to about 25 wt% into the Mg-HAp lattice structure, depending upon the ions, of one or more cations, for example, sodium, lithium, barium, strontium, zinc, cadmium, lead, vanadium, silicon, germanium, iron, arsenic, manganese, aluminum, rare earth elements, cobalt, silver, chromium, antimony, and the like, or one or more anions, for example, carbonate, halides, oxygen, sulfur and the like. Suitable additional ion sources and appropriate quantities thereof are readily determined by those of ordinary skill in the art without undue experimentation.

Preferably, at least one ion source is water-insoluble or reacts to form an insoluble apatite phase precursor. This provides a substrate medium for the application of mechanochemical force at the same time that the hydrothermal process steps are being carried out.

Stoichiometric quantities of the ion sources are employed, selected to provide the desired ratio of individual HAp lattice components, especially the ratio of calcium to magnesium and the ratio of cations occupying the calcium sites to phosphorous. Water-soluble ion sources are dissolved in the aqueous reaction medium, with a slurry being formed of the non-water-soluble ion sources. The preferred aqueous medium is essentially pure distilled water, that more preferably has been deionized and/or demineralized. Up to about 40 wt% of the combined amounts of the ion sources may be added to the aqueous reaction medium, at a temperature maintained between about 8 and 35°C, and preferably between about 25 and about 35°C, until Mg-HAp is formed. External sources of heat are not needed, with sufficient heat being supplied by milling friction. Instead, external cooling may be needed because the molecular activation of the slurry can generate local zones of high temperature (up to 450-700°C) and corresponding pressures due to friction and adiabatic heating of gas bubbles.

With stirring of the aqueous slurry/solution, the ion sources are mechanochemically reacted, typically by the application of physical force to the water-insoluble ion sources or insoluble apatite precursors that are suspended as a slurry in the aqueous reaction medium containing the water-soluble ion sources. Preferred mechanochemical reaction processes comminute the ion source slurry particles, preferably by milling or grinding the water insoluble ion source particles with heating of the aqueous reaction medium into which the water-soluble ion source has been dissolved. Preferred methods at the same time frictionally heat the aqueous reaction medium/slurry while the slurry

WO 02/069986

PCT/US02/06605

7

particles are being milled or ground, so that the mechanochemical and hydrothermal process step are performed simultaneously.

Multi-ring media mills are preferred. The grinding mechanism consists of a central rotating stainless steel shaft, which drives a plurality of stainless steel sub-shafts (sleeve-lined with zirconia-toughened alumina) that are connected symmetrically to the central shaft. Each sub-shaft contains a plurality of stacked zirconia rings, which rotate eccentrically around each sub-shaft. When the central shaft is rotating, the zirconia rings on the sub-shafts are moved by the centrifugal force radially outwards, applying force on the inner wall of the milling vessel, which is ceramic lined. Solid slurry particles located between the rotating rings and the liner wall are consequently comminuted.

The comminuting step is performed at rotation speeds between 800 and 1500 r.p.m. (for the multi-ring media mill), or higher for higher solid content slurries for at least 1 hour, and preferably from between about 1 and about 10 hours, with the temperature of the aqueous slurry maintained between about 25 and about 35°C for the duration. The solid phase is then recovered and washed with distilled water, preferably repeatedly. The solid phase is then once again isolated and excess water is removed, preferably by first centrifuging the material followed by oven drying at a temperature between about 40 and 200°C. Lyophilization may also be employed to remove excess water. If desired, dry grinding may be performed to reduce the powder particle size.

The inventive method advantageously employs environmentally benign ion sources in an aqueous reaction medium at mild temperatures. The elevated temperatures associated with prior art calcination processes are thereby avoided.

When all of the ion sources are water-soluble a solution-phase reaction is first performed, followed by heating to drive off the aqueous phase to recover a powder material that is milled while wet through to dryness to complete the mechanochemical reaction. However, a slurry-based reaction is preferred in which one of the ion sources is water-insoluble. Or two water-soluble material may be employed that form an insoluble apatite precursor that is then milled while wet through to dryness to complete the mechanochemical reaction. Under certain circumstances understood by those skilled in the art, Mg-HAp's of present invention may be produced solely by dry milling.

With water-insoluble magnesium ion sources, such as magnesium hydroxide, magnesium oxide, magnesium phosphates, and the like, for higher levels of magnesium substitution, unreacted quantities of the magnesium ion source will remain that have to be removed by selective washing of the Mg-HAp. In a particularly preferred embodiment, the Mg-HAp is washed with ammonium citrate

WO 02/069936

PCT/US02/06605

8

aqueous solution, into which the unreacted magnesium ion source will preferentially dissolve. After this washing step, the purified Mg-HAp is washed, preferably repeatedly, with distilled water and then dried.

In a preferred procedure Mg-HAp powders are prepared by suspending a mixture of calcium hydroxide and magnesium hydroxide powders in water and subsequently adding a soluble diammonium hydrogen phosphate powder, quantities as required by stoichiometry. The mechanochemical-hydrothermal synthesis is then performed by placing the slurry into a multi-ring media mill and then grinding the slurry. The resulting powder is washed using water to remove soluble salts with an ammonium citrate aqueous solution washing step performed first for reactions employing higher levels of magnesium substitution. Following the water washing, the Mg-HAp is then dried.

The inventive method provides crystalline Mg-HAp powders in which at least 75 wt% of the magnesium content is substituted for calcium ions in the hydroxyapatite lattice structure. Crystalline Mg-HAp in which essentially all of the magnesium content is substituted for calcium ions in the hydroxyapatite lattice structure can be readily obtained without undue effort. Accordingly, substitution levels between about 80 wt% and 98 wt% can be readily obtained by the ordinarily skilled artisan following the teachings of the present specification.

The crystalline Mg-HAp will have a magnesium content between about 2.0 and about 29 wt%, with levels between about 3.5 and about 28.4 wt% being preferred. Levels between about 5 and about 25 wt% are even more preferred, with a level of at least 10 wt% being most preferred. The crystalline Mg-HAp of the present invention forms crystals agglomerates having an approximate particles ranging in size between about 5 nm and about 10 microns.

The crystalline Mg-HAp of the present invention is useful in the preparation of compounds for use as granular fill for direct incorporation into the hard tissues of humans or other animals, and as bone implantable materials. The present invention thus includes granular fill compounds, bone implant materials, tooth filling compounds, bone cements and dentifrices containing the Mg-HAp of the present invention. The products are formulated and prepared by substituting the Mg-HAp of the present invention for HAp in conventional HAp-based products. The compounds may be prepared from metallic and polymeric Mg-HAp composites.

The Mg-HAp of the present invention may also be substituted for the HAp in support materials for gas sensors and chromatography columns. It may also be substituted for HAp and other

WO 02/069986

PCT/US02/06605

9

support substrates and hosts in catalytic supports, plant growth substrates and in host materials for luminescent applications. Therefore, the present invention also includes packing materials for chromatography columns and gas sensors, catalytic supports, plant growth substrates and host materials for luminescent applications containing the Mg-HAp of the present invention.

The following non-limiting examples set forth herein below illustrates certain aspects of the invention. All parts and percentages are by weight unless otherwise noted and all temperatures are in degrees Celsius. Stoichiometric values in HAp and Mg-HAp formulas are approximate.

EXAMPLES

Example 1 - Mechanochemical-hydrothermal synthesis of $\text{Ca}_9\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Calcium hydroxide, magnesium hydroxide and solid diammonium hydrogen phosphate (analytical grade, Alfa Aesar, Ward Hill, MA) were used as reactants for the synthesis of Mg-HAp. First, a suspension containing a powder mixture of 22.170 g calcium hydroxide and 4.557 g magnesium hydroxide in 350 mL deionized water was prepared inside a 500 ml glass beaker. Subsequently, 29.410 g of diammonium hydrogen phosphate powder was slowly added to the same beaker at constant vigorous stirring using a magnetic stirrer for about 10 minutes. The $(\text{Ca} + \text{Mg})/\text{P}$ molar ratio in the starting slurry was 1.67. The presence of water adsorbed on all reactants was measured by thermogravimetry to maintain the targeted stoichiometry. The pH of the slurry was about 10.3, measured using a glass electrode connected to a small pH-meter (ACCUMET™ Model 805 MP, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) and calibrated with respect to a buffer solution (pH = 10.00, Fisher Scientific). The mechanochemical-hydrothermal synthesis was performed by placing the slurry into a laboratory scale mill (Model M1C-0, NARA Machinery Co., Tokyo, Japan) equipped with a zirconia liner and a zirconia ring grinding media. Grinding of the slurry was carried out in air, initially at a rotation speed of 1500 rpm for one hour and then at 800 rpm for four hours. Temperature during the grinding was measured using a thermocouple and determined to be 33° C at 1500 rpm and 28° C at 800 rpm.

Washing of the solid phase after the mechanochemical-hydrothermal synthesis was accomplished by four cycles of shaking the solid with distilled water in 250 mL HDPE bottles using a hand shaker machine Model M37615, Barnstead/ThermoLyne, Dubuque, Iowa) followed by centrifuging at 4500 rpm for 30 minutes (Induction Drive Centrifuge, Model J2-21M, Beckman

WO 02/067936

PCT/US02/06605

10

Instrumenta, Fullerton, CA). The washed solid phase was dried in an oven at 70° C for 24 hours (ISOTEMP™ Oven, Model 230G Fisher Scientific) and ground into powder.

The synthesized Mg-HAp powder contained a fraction of unreacted magnesium hydroxide. Therefore, it was suspended in a 0.2 M ammonium citrate aqueous solution. The ammonium citrate solution was prepared in a 200 mL glass beaker by dissolving 3.843 g of solid citric acid (reagent grade, Aldrich, Milwaukee, WI) in 100 mL of distilled water and subsequently slowly adding ammonia solution (reagent grade, Fisher Scientific) to yield a pH between 8 and 10. 1.0 g of the Mg-HAp containing unreacted magnesium hydroxide was then suspended in the solution. The dissolution of the magnesium hydroxide was accomplished under a vigorous stirring using a magnetic stirrer for 12 hours, after which the prior distilled water washing, centrifuging and drying steps were repeated.

Phase pure crystalline Mg-HAp essentially free of unreacted magnesium hydroxide and having a magnesium content of approximately 10 wt% in which essentially all of the magnesium content was substituted for calcium ions in the hydroxyapatite lattice structure was confirmed by x-ray diffraction, Fourier Transform Infra-Red spectroscopy, thermogravimetric analysis and chemical analysis.

Dynamic light scattering revealed the particle size distribution of the Mg-HAp to be between about 130 and about 2100 nm with a specific surface area of about 129 m²/g, indicating agglomeration. Scanning Electron Microscopy confirmed agglomerates of nanosized Mg-HAp crystals.

W0 02/069986

PCT/US02/06605

11

Example 2 - Mechanochemical-hydrothermal synthesis of $\text{Ca}_2\text{Mg}_2(\text{PO}_4)_2(\text{OH})_2$

$\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ and solid $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (analytical grade, Alfa Aesar, Ward Hill, MA) were used as reactants for the synthesis of Mg-HAp. First, a suspension containing a powdered mixture of 19.150 g $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and 6.717 g $\text{Mg}(\text{OH})_2$ in 350 mL of deionized water was prepared inside a 500 mL glass beaker. Subsequently, 29.028 g of $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ powder was slowly added to the same beaker at constant vigorous stirring using a magnetic stirrer for about 10 min. The $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}$ molar ratio in the starting slurry was 1.67. The presence of water adsorbed on all reactants was measured by thermogravimetry to maintain the targeted stoichiometries. The pH of the slurry was about 10.2, measured using a glass electrode connected to a pH-meter (Accumet Model 805 MP, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) and calibrated with respect to a buffer solution (pH=10.00, Fisher Scientific).

The mechanochemical-hydrothermal synthesis was performed by placing the slurry into a laboratory-scale mill (model MIC-0, NARA Machinery Co., Tokyo, Japan) equipped with a zirconia liner and zirconia ring grinding media. Grinding of the slurry was carried out in air, initially at a rotation speed of 1500 rpm for 1 h and then at 800 rpm for 4 h. Temperature during the grinding was measured using a thermocouple and was determined to be 33° C at 1500 rpm and 28° C at 800 rpm. Washing of the solid phase after the mechanochemical-hydrothermal synthesis was accomplished by 2-6 cycles of shaking the solid with distilled water in 2-6 HDPE 250 mL bottles using a hand shaker machine (Model M37615, Barnstead/ThermoLyne, Dubuque, Iowa) followed by centrifuging at 4500 rpm for 30 min. (Induction Drive Centrifuge, Model J2-21M, Beckman Instruments, Fullerton CA).

The washed solid phase was dried in an oven at 70° C for 24 h (Isotemp oven, model 230G, Fisher Scientific) and ground into powder. The synthesized MG-HAp powder contained a fraction of unreacted $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Therefore, it was suspended in 0.2 M-ammonium citrate aqueous solution. The ammonium citrate solution was prepared in a 250 mL glass beaker by dissolving 3.843 g of solid citric acid (reagent grade, Aldrich, Milwaukee, WI) in 200 mL of distilled water and subsequently slowly adding ammonia solution (reagent grade, Fisher Scientific) to yield a pH of 10. 1.0 g of the Mg-HAp containing unreacted $\text{Mg}(\text{OH})_2$ was then suspended in the solution. The dissolution of the $\text{Mg}(\text{OH})_2$ was accomplished under a vigorous stirring using a magnetic stirrer for 24 h. This procedure was repeated once under the same conditions, in order to completely remove the $\text{Mg}(\text{OH})_2$ phase.

WO 02/069986

PCT/US02/06605

12

Properties: Mg content: 15 wt%, particle size distribution: 250-4500 nm,
SSA: 115 m²/g.

COMPARATIVE EXAMPLE

Example 1 was repeated substituting 2-propanol (C₃H₇OH, histological grade, Fisher Scientific) for water, so that the reaction conditions were purely mechanochemical. Under otherwise equivalent conditions, no Mg-HAp was observed to form. This emphasizes the importance of the hydrothermal conditions provided by the aqueous reaction medium in which at least one of the ion sources is soluble, and which thus actively participates in the synthesis reaction by dissolving one of the reactants.

The present invention thus provides for the reproducible and low-cost fabrication of high-quality Mg-HAp powders in large batch sizes. The foregoing examples and description of the preferred embodiment should be taken as illustrating, rather than as limiting the present invention as defined by the claims. As will be readily appreciated, numerous variations and combinations of the features set forth above can be utilized without departing from the present invention as set forth in the claims. Such variations are not regarded as a departure from the spirit and scope of the invention, and all such variations are intended to be included within the scope of the following claims.

WO 02/069986

PCT/US02/06665

13

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A stable, phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite comprising from about 2.0 to about 29 wt% magnesium, wherein at least 75 wt% of the magnesium content is substituted for calcium ions in the hydroxyapatite lattice structure.
2. The phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite of Claim 1, comprising from about 3.5 to about 28.4 wt% magnesium.
3. The phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite of Claim 2, comprising from about 5 to about 25 wt% magnesium.
4. The phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite of Claim 1, wherein essentially all of the magnesium content is substituted for calcium ions in the hydroxyapatite lattice structure.
5. The phase-pure magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite of Claim 1, comprising crystal agglomerates having a particle size between about 5 nm and about 100 microns.
6. A method for the preparation of phase-pure crystalline magnesium-substituted hydroxyapatite comprising mechanochemically reacting a source of calcium ions, a source of magnesium ions, a source of phosphate ions and a source of hydroxide ions, at least one of which is soluble in water, in an aqueous reaction medium until said magnesium substituted-hydroxyapatite is formed.
7. The method of Claim 6, wherein said ion sources are stoichiometrically selected to provide a predetermined level of magnesium substitution.
8. The method of Claim 6, further comprising the step of separating said magnesium-substituted hydroxyapatite from said aqueous reaction medium.

WO 01/069986

PCT/US02/06605

14

9. The method of Claim 8, further comprising the step of washing said magnesium- substituted hydroxyapatite with water.
10. The method of Claim 9, further comprising the step of drying said magnesium- substituted hydroxyapatite.
11. The method of Claim 9, further comprising the step of washing said magnesium- substituted hydroxyapatite with an aqueous ammonium citrate solution before washing said magnesium- substituted hydroxyapatite with water.
12. The method of Claim 6, wherein at least one of the ion sources is water-insoluble.
13. The method of Claim 12, wherein the calcium ion source or the magnesium ion source is water-insoluble.
14. The method of Claim 6, wherein said phosphate ion source is water soluble.
15. The method of Claim 6, wherein said magnesium ion source is selected from the group consisting of magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium halides, magnesium oxide, magnesium nitrate and magnesium phosphate.
16. The method of Claim 15, wherein said magnesium ion source is magnesium hydroxide.
17. The method of Claim 6, wherein said calcium ion source is selected from the group consisting of calcium hydroxide, calcium carbonate, calcium halides, calcium oxide, calcium nitrate and calcium phosphate.
18. The method of Claim 17, wherein said calcium ion source is calcium hydroxide.

WO 02/062986

PCT/US02/06605

15

19. The method of Claim 6, wherein said phosphate ion source is selected from the group consisting of ammonium phosphates, calcium phosphates, magnesium phosphates, and sodium phosphates.
20. The method of Claim 19, wherein said phosphate ion source is diammonium hydrogen phosphate.
21. A packing material for use in a chromatography column or gas sensor or as a catalytic support comprising the magnesium-substituted hydroxyapatite of Claim 1.
22. A biocompatible hard tissue implant comprising the magnesium-substituted hydroxyapatite of Claim 1.
23. The biocompatible hard tissue implant of Claim 22, comprising a metal or polymeric implant coated with said magnesium-substituted hydroxyapatite.
24. The biocompatible hard tissue implant of claim 22, comprising a polymeric composite.
25. A granular fill for direct incorporation into human or animal tissues comprising the magnesium-substituted hydroxyapatite of Claim 1.
26. The granular fill of claim 25, comprising a metal or polymeric composite for filling dental cavities.
27. A plant growth substrate comprising the magnesium-substituted hydroxyapatite of Claim 1.
28. A dentifrice composition comprising the magnesium-substituted hydroxyapatite of claim 1.
29. A method for increasing the magnesium content in the lattice structure of magnesium-substituted crystalline hydroxyapatite relative to the calcium content of the lattice structure and to the

WO 02/069936

PCT/US02/06603

16

non-lattice magnesium content, said method comprising washing said magnesium-substituted hydroxyapatite with an aqueous ammonium citrate solution.

30. A host material for luminescent applications comprising the magnesium - substituted hydroxyapatite of claim 1.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/00006
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(2) : A 61K 28/42 US CL. : 534/008 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) I.S. : 424/601, 602, 609, 681, 682, 683, 684, 685, 686		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X --- Y	US 4,097,935 (JARCHO) 04 JULY 1978, see columns 4, 5, 8, 12, 14, and 17.	1-4, 6-10, 12-20, 22-26, 28, 30 ----- 1-30
Y	WO 00103747 A2 (DOLCI ET AL.) 27 JANUARY 2000. See Pages 11-15, 17, 20, and 22.	1-20, 22-26, 28-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family notes.		
* Special categories of cited documents: "A" document disclosing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "C" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document relevant to an oral disclosure, use, exhibition or other event "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in connection with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel as against the document in question or invention any other document is taken into account "H" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 MAY 2002		Date of mailing of the international search report 26 JUN 2002
Name and mailing address of the ISA/US Communications of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20221 Facsimile No. (703) 505-9550		Authorized officer: <i>Felicia D. Roberts</i> USPTO NEIL LEVY/JMR Telephone No. (703) 205-1235

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C O 1 B 25/32	A 6 1 L 27/00	J
	C O 1 B 25/32	P

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100068755
弁理士 恩田 博宣

(74) 代理人 100105957
弁理士 恩田 誠

(72) 発明者 リーマン、リチャード イー.
アメリカ合衆国 08502 ニュージャージー州 ベル ミード モンロー アベニュー 10

(72) 発明者 スチャネック、ヴォイチェフ
アメリカ合衆国 44124 オハイオ州 メイフィールド ハイツ フォックス ホロー ドラ
イブ 240 ナンバー 211

(72) 発明者 シュク、バベル
アメリカ合衆国 44321 オハイオ州 コプリー グレンハイブン アベニュー 2762
ナンバー エフ

(72) 発明者 テンファイセン、キボー エス.
アメリカ合衆国 08809 ニュージャージー州 クリントン アレクサンドリア ウェイ 4
0

(72) 発明者 チェン、チューン-ウェイ
アメリカ合衆国 08817 ニュージャージー州 エジソン アルバ コート 27エイ

F ターム (参考) 4C059 AA08

4C081 AB01 BA13 BC01 CA00 CF03 DA11

4C083 AB291 AB292 BB21 CC41 DD16 FF01

4C097 AA01 DD09

This Page Blank (useful)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)